

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cotrim-ratiopharm® Ampullen SF 480 mg/5 ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 5 ml Konzentrat enthält 480 mg Cotrimoxazol (entsprechend 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol, Natriumverbindungen, Propylenglycol, Ethanol.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Benzylalkohol, 36 mg Natrium und 2 g Propylenglycol pro Ampulle sowie 11,8 Vol.-% Alkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, nahezu farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen mit Krankheitserregern, die gegen Cotrimoxazol empfindlich sind:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie
- Infektionen des HNO-Traktes (außer Streptokokken-Angina)
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes einschließlich Prostatitis und Granuloma venereum (Syphilis wird nicht erfasst)
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts:
 - Shigellose, Reisediarrhoe, Typhus-Dauerausscheider
 - Bei folgenden Infektionen ist Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) nur dann anzuwenden, wenn andere aktuell empfohlene Antibiotika nicht gegeben werden können: Typhus, Paratyphus A und B, Salmonellenenteritis mit septischen Krankheitsverläufen bei abwehrgeschwächten Patienten.
- Brucellose
- Nokardiose
- nicht echt mykotisches Myzetom
- südamerikanische Blastomykose

Hinweise:

Gastroenteritiden, die durch so genannte Enteritissalmonellen verursacht sind, sollen in der Regel nicht antibiotisch behandelt werden, weil der Krankheitsverlauf nicht beeinflusst und die Dauer der Ausscheidung sogar verlängert wird (Ausnahme s. o.).

Cotrim-ratiopharm® ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 6 Wochen.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Standarddosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

2-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol, entsprechend 2-mal täglich 2 Ampullen (nach Verdünnung mit einer geeigneten Infusionslösung, s. u.).

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

Die Dosierungsschemata für Kinder sind dem Alter entsprechend angegeben:

Kinder von 6-12 Jahren

2-mal täglich 480 mg Cotrimoxazol, entsprechend 2-mal täglich 1 Ampulle.

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren

2-mal täglich 240 mg Cotrimoxazol, entsprechend 2-mal täglich ½ Ampulle.

Säuglinge von 6 Wochen bis 5 Monaten

2-mal täglich 120 mg Cotrimoxazol, entsprechend 2-mal täglich ¼ Ampulle.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

Cotrimoxazol wird bis zur 5fachen Standarddosierung dosiert (entspr. täglich 100 mg Sulfamethoxazol/kg KG und 20 mg Trimethoprim/kg KG).

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 48 Stunden, die intravenöse Applikation gewählt werden.

Nokardiose

3-mal täglich 960 mg Cotrimoxazol für 8-10 Wochen.

Hinweis:

Zu Beginn der Therapie sollte, zumindest für die ersten 5-7 Tage, die intravenöse Applikation der o. g. Tagesdosis mit 2.400 mg Sulfamethoxazol und 480 mg Trimethoprim gewählt werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosis
über 30 ml/min	Standarddosierung
15-30 ml/min	Hälfte der Standarddosierung
unter 15 ml/min	Anwendung kontraindiziert

Dosierung bei Hämodialyse an Dialysetagen

Indikation	Dosis (bezogen auf Trimethoprim)
Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe	5 mg/kg KG nach der Dialyse
Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Therapie	15-20 mg/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 7-10 mg/kg KG nach der Dialyse
andere Indikationen	8-12 mg/kg KG/Dosis vor der Dialyse und 4-6 mg/kg KG nach der Dialyse

Art der Anwendung

Bei schweren Krankheitsverläufen ist der parenteralen Applikation und hier insbesondere der intravenösen Applikation der Vorzug zu geben.

Das Konzentrat in den Ampullen muss vor der Anwendung mit einer geeigneten Infusionslösung verdünnt werden. Nach Verdünnen wird die gebrauchsfertige Zubereitung intravenös infundiert (langsames Einfließenlassen in eine Vene).

Die Dauer der Infusion, abhängig von der Infusionsmenge, soll 1½ Stunden nicht überschreiten.

Das Konzentrat in den Ampullen darf weder unverdünnt i.v. noch direkt in den Infusionsschlauch verabreicht werden. Ebenso darf die Zugabe einer weiteren Infusionslösung nicht in den gleichen Venenkatheter (über ein Y-Stück) erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und vom Krankheitsverlauf. Als Richtwerte dienen folgende Angaben:

Akute Infektionen

Mindestens 5 Tage oder aber so lange, bis 2 Tage Beschwerdefreiheit besteht.

Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

In der Regel mindestens 14 Tage

Hinweis:

Ernste und lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (über 60 Jahre) Patienten auf. Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Behandlung - besonders bei betagten Patienten - möglichst kurz dauern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, verwandte Stoffe (Trimethoprim-Analoga, z. B. Tetroxoprim), Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (auch in der Anamnese)
- pathologische Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Granulozytopenie, megaloblastische Anämie)
- angeborener Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich
- Nierenschäden oder hochgradige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min)
- schwere Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis)
- akute Porphyrrie
- Osteomyelitis. Diese Erkrankung ist zumeist durch Staphylokokken verursacht, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. Deshalb darf Cotrim-ratiopharm[®] bei dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden.
- Säuglinge unter 6 Wochen
- Frühgeborene und Neugeborene, insbesondere Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cotrimoxazol sollte nicht angewendet werden, bei

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoff-Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis
- leichteren Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- möglichem Folsäuremangel
- fragilem X-Chromosom in Kombination mit geistiger Retardierung bei Kindern

Bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Funktionsstörungen der Schilddrüse, möglichem Folsäuremangel und älteren Patienten bedarf die Anwendung von Cotrim-ratiopharm[®] einer konsequenten ärztlichen Überwachung.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS], Toxisch epidermale Nekrolyse [TEN] und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS, TEN oder DRESS ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS, eine TEN oder DRESS auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Cotrimoxazol beendet werden. Der Verlauf von SJS, TEN und DRESS wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS, einer TEN oder eines DRESS in Zusammenhang mit der Anwendung von Cotrimoxazol darf der Patient nie wieder mit Cotrimoxazol behandelt werden.

Grippeartige Symptome, Halsentzündungen oder Fieber können Anzeichen einer Blutbildveränderung sein. Bei Auftreten dieser Anzeichen müssen sofort Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden, manchmal blutig-schleimigen Durchfällen und krampfartigen Bauchschmerzen während oder nach der Therapie mit Cotrimoxazol kann sich dahinter eine ernst zu nehmende schwere pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch Clostridium difficile) verbergen, die sofort behandelt werden muss. Diese, durch eine Antibiotika-Therapie ausgelöste Darmerkrankung kann lebensbedrohlich sein. Hier muss eine Beendigung der Therapie mit Cotrimoxazol in Abhängigkeit von der Indikation erwogen und ggf. sofort eine angemessene Therapie eingeleitet (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist) werden. Arzneimittel, die die Darmperistaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) muss die Therapie mit Cotrim-ratiopharm[®] sofort abgebrochen werden und die entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden.

Bei nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin erhalten, besteht eine erhöhte Nephrotoxizität bei Therapie mit Cotrimoxazol, da die Substanzen synergistisch wirken. Deshalb sollte Cotrimoxazol bei nierentransplantierten Patienten als primäres Therapeutikum bei Harnwegsinfektionen nicht eingesetzt werden.

Bei AIDS-Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen außergewöhnlich hoch, bedingt durch die hohen erforderlichen Dosen bei der Therapie der Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. Bei diesen Patienten sind Serumspiegelbestimmungen erforderlich, da trotz normaler Kreatinin-Clearance die renale Clearance der Wirkstoffe von Cotrim-ratiopharm[®], bedingt durch Kristallurie, stark eingeschränkt sein kann.

Es sind gelegentlich auch bedrohliche Hyperkaliämien in Verbindung mit schweren Hyponatriämien aufgetreten, weshalb einige Tage nach Therapiebeginn engmaschige Serum-Kalium-Bestimmungen durchzuführen sind.

Bei Gabe der Standarddosis kann es ebenfalls zu einer Hyperkaliämie kommen, insbesondere aber im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die gleichzeitige Anwendung von Cotrimoxazol zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, z. B. Spironolacton, kann zu einer schweren Hyperkaliämie führen.

Auch Hypokaliämien wurden im Zusammenhang mit einer Cotrimoxazol-Therapie beobachtet.

Auch bei mit einer Normaldosis von Cotrimoxazol behandelten Patienten und besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte also eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel erfolgen.

Während der Therapie mit Cotrimoxazol ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten (bei Erwachsenen mindestens 1.200 ml Harnausscheidung pro Tag).

Unter der Anwendung von Cotrimoxazol kann es zu Photosensibilisierung kommen. Dies ist vor allem bei starker Sonnenexposition und UV-Licht-Exposition zu beachten.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit Folsäuremangelzuständen sowie bei Verabreichung hoher Dosen von Cotrimoxazol sollte eine Folsäuregabe erwogen werden.

Trimethoprim (ein Bestandteil von Cotrimoxazol) beeinträchtigt die Verstoffwechslung von Phenylalanin. Dieses Arzneimittel kann dennoch an Patienten verabreicht werden, die unter Phenylketonurie leiden, vorausgesetzt, diese Patienten ernähren sich streng phenylalaninarm.

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel resistent sind.

Auf Zeichen einer möglichen Sekundärinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Sekundärinfektionen müssen entsprechend behandelt werden.

Bei Streptokokken-Angina ist Cotrimoxazol nicht wirksam, da die Erreger nicht eliminiert werden. Bei Syphilis (Lues) ist Cotrimoxazol weder in der Inkubationszeit noch nach Manifestationen der Erkrankung wirksam.

Pyodermie, Furunkel, Abszesse und Wundinfektionen werden in den meisten Fällen verursacht durch Streptokokken und Staphylokokken, gegen die Cotrimoxazol oft nicht ausreichend wirksam ist. Cotrimoxazol ist zur Therapie derartiger Infektionen nicht geeignet.

Bei angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten oder bei Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich kann eine Zyanose aufgrund von Sulf- oder Methämoglobinämie auftreten. Bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann bei empfindlichen Patienten unabhängig von der Dosis eine Hämolyse induziert werden.

Langzeitanwendung oder Verwendung hoher Dosen

Bei einer mehr als 14 Tage andauernden Gabe von Cotrimoxazol sind regelmäßige Blutbildkontrollen (insbesondere Thrombozytenzählung) erforderlich.

Eine längerfristige und/oder wiederholte Anwendung von Cotrimoxazol kann zu einer Neu- oder Sekundärinfektion mit Trimethoprim-/Sulfamethoxazol-resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

Wegen des Alkoholgehalts kann die Anwendung von Cotrim-ratiopharm[®] bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

- Ethanol:
Dieses Arzneimittel enthält 11,8 Vol.-% Alkohol.
- Benzylalkohol:
Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen („Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden. Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

– Propylenglycol:

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

– Natriumverbindungen:

Cotrim-ratiopharm® enthält 36 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneistoffe auf Cotrimoxazol:

- verminderte Wirkung von Cotrimoxazol bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalanästhetika (Abkömmlinge der Paraaminobenzoensäure), z. B. Benzocain, Procain, Butacain oder Tetracain sowie des Antiarrhythmikums Procainamid
- verminderte Wirkung von Cotrimoxazol durch Paraldehyd
- verstärkte Wirkung von Cotrimoxazol durch Probenecid und Sulfinpyrazon, Indometacin, Phenylbutazon und Salicylate
- erhöhte Toxizität von Cotrimoxazol bei Gabe von p-Aminosalicylsäure, Barbituraten oder Primidon

Wirkung von Cotrimoxazol auf andere Arzneistoffe:

- Arzneimittel, die ebenfalls durch aktive renale Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Procainamid, Amantadin): Es besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung, was zum Anstieg der Plasmakonzentration eines oder beider Wirkstoffe führen kann.
- reversible Verschlechterung der Nierenfunktion durch Ciclosporin
- Störung der 6-Mercaptopurin-Resorption mit Einschränkung der antileukämischen Wirkung von 6-Mercaptopurin
- verstärkte Wirkung von
 - oralen Antikoagulanzen (verstärkte hypoprothrombinämische Wirkung von Cumarinen)
 - oralen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe
 - Diphenylhydantoin (Phenytoin), Methotrexat
 - kurz wirksamen, intravenös zu verabreichenden Barbituraten (z. B. Thiopental)
- erhöhter Digoxinspiegel bei älteren Patienten
- erhöhtes Kristallurie-Risiko bei Methenamin-Therapie oder durch Ansäuern des Urins, z. B. mit Methenaminmandelat.
- Blutbildveränderungen durch Pyrimethamin-haltige Arzneimittel in einer Dosis von mehr als 25 mg pro Woche
- Steigerung der Inzidenz von Folsäuremangelzuständen durch andere Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat).

Die Wirksamkeit von Folsäure bei der Therapie einer megaloblastischen Anämie kann durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol vermindert oder aufgehoben sein.

Durch die gleichzeitige Gabe von Cotrimoxazol und Rifampicin kann es zu einer Verminderung der Rifampicin-Clearance kommen (die Rifampicin-Serumkonzentration ist erhöht und die AUC von Rifampicin ist vergrößert).

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie verursachen, kann die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) mit Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Prilocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Sulfonamiden verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonamiden und Dapson besteht die Gefahr einer Methämoglobinämie. Trimethoprim erhöht die Plasmakonzentration und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Dapson.

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

Cotrimoxazol führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Lamivudin. Durch die gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol als potentiell nephrotoxisches und knochenmarkschädigendes Arzneimittel kann, insbesondere in einer Akuttherapie, das Risiko von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen erhöht sein.

Die gleichzeitige Einnahme von Cotrimoxazol und Clozapin erhöht das Risiko und/oder die Schwere einer Knochenmarksuppression und muss daher vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cotrimoxazol sollte während der Schwangerschaft nur nach einer eingehenden Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Obwohl bisherige Erfahrungen keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen ergeben haben, könnte wegen der Wirkung auf den Folsäurestoffwechsel ein solches Risiko vorhanden sein. Für vor der Geburt exponierte Neugeborene (besonders für Frühgeborene) besteht ein besonderes Risiko einer Hyperbilirubinämie.

Bei Schwangeren sollte eine ausreichende Folsäureversorgung gewährleistet sein.

Stillzeit

Die in der Muttermilch festgestellten Mengen an Wirkstoff sind gering und bedeuten in der Regel keine Gefährdung für den Säugling. Jedoch sollten Neugeborene und ebenso Säuglinge, die unter einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel leiden, vorsichtshalber nicht gestillt werden.

Fertilität

Nach einer 1-monatigen Dauerbehandlung ergaben sich Hinweise auf eine Spermatogenesestörung bei Männern.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter der Therapie mit Cotrim-ratiopharm[®] kommt es selten zu vorübergehender Myopie und sehr selten zu akuter Psychose, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinflusst werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Vermehrtes Auftreten von Candida-albicans-Infektionen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutbildveränderungen mit Thrombozyto- und Leukozytopenie, aplastische Anämie, akute megaloblastische Anämie, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen mit anaphylaktischem Schock (siehe Abschnitt 4.4), Pseudosepsis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokaliämie, Hyperkaliämie (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Metabolische Azidose, Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Akute Psychosen, Halluzinationen.

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz

Sehr selten: Aseptische Meningitis, periphere Neuritiden, Neuropathien, Parästhesien, Konvulsion.

Nicht bekannt: Tremor

Augenerkrankungen

Selten: Transitorische Myopie

Sehr selten: Uveitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen

Sehr selten: Myokarditis, QT-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Thrombophlebitiden nach intravenöser Infusion

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Allergische pulmonale Reaktionen (Lungeninfiltrate, interstitielle und eosinophile Pneumonie, respiratorische Insuffizienz).

Besonders häufig treten diese Reaktionen bei AIDS-Patienten auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Glossitis, Gingivitis, Stomatitis, abnormer Geschmack, gastrointestinale Symptome in Form von epigastrischen Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe.

Sehr selten: Ernst zu nehmende schwere Schleimhautentzündung des Darmes (pseudomembranöse Enterokolitis) - meist verursacht durch Clostridium difficile (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestatische Hepatose

Sehr selten: Fokale oder diffuse Lebernekrose, Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter: Transaminasen, Bilirubin), akute Pankreatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wie Exantheme (urtikariell, erythematös, makulös, makulopapulös, morbilliform), Pruritus, Purpura, Photodermatose und Erythema nodosum.

Selten: Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Erythema exsudativum multiforme und exfoliative Dermatitis.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).

Außergewöhnlich häufig treten diese allergischen Reaktionen der Haut (unterschiedlichen Schweregrades) bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf.

Periarteriitis nodosa, Schoenlein-Henoch-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Angioödem und petechiale Hautblutungen.

Nicht bekannt: Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4), Dermatose, akute febrile neutrophile (Sweet-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie

Sehr selten: Ataxie, Dysdiadochokinese, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Kristallurie (insbesondere bei unterernährten Patienten), akute interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen, Ödeme, Anstieg bestimmter Blutwerte (klinisch-chemische Laborparameter, Kreatinin, Harnstoff).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Arzneimittelfieber

Ernste und lebensbedrohende Nebenwirkungen treten häufiger bei älteren (über 60 Jahre alten) Patienten auf. In Zusammenhang mit Nebenwirkungen des Blut bildenden Systems und kutanen Nebenwirkungen sind Todesfälle berichtet worden.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Symptome einer Überdosierung sind Kristallurie, Oligurie, Anurie, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Je nach Schwere der Überdosierungserscheinungen müssen Maßnahmen folgender Art ergriffen werden: Beschleunigung der renalen Ausscheidung mit forcierter Diurese durch vermehrte Flüssigkeitszufuhr, Hämodialyse und Folsäuregabe. Außerdem müssen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Cotrimoxazol besteht aus einer Kombination des Diaminobenzylpyrimidins Trimethoprim mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol im Mengenverhältnis von 1 zu 5.

ATC-Code: J01EE01

Wirkungsweise

Beide Wirkstoffe fungieren als kompetitive Inhibitoren unterschiedlicher Enzyme des bakteriellen Folsäurestoffwechsels. Sulfamethoxazol hemmt die Dihydropterinsäuresynthetase, während Trimethoprim die Dihydrofolsäurereductase inhibiert. Hierdurch wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure unterbunden und somit können die zum Aufbau von Thymin und Purinen benötigten C₁-Verbindungen (Methyl- und Formylgruppen) nicht bereit gestellt werden. Beide Verbindungen wirken alleine bakteriostatisch, jedoch in Kombination synergistisch und zumeist bakterizid.

Für die Wirkungssteigerung gegenüber den Erregern im Körper ist ein Verhältnis Trimethoprim zu Sulfamethoxazol von 1 zu 19 optimal, was nach oraler Verabreichung im Mengenverhältnis von 1 zu 5 erreicht wird.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der die Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegen.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Cotrimoxazol kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Der wichtigste Resistenzmechanismus besteht in der Bildung von veränderten Zielstrukturen mit jeweils verminderter Affinität zu beiden Wirkstoffen in Folge unterschiedlicher Mutationen.
- Auch eine Überproduktion der beiden unveränderten Enzyme kann zur Resistenz führen.
- Gelegentlich wurde eine verminderte Penetration der beiden Wirkstoffe in die Bakterienzelle beschrieben.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Sulfamethoxazol und anderen Sulfonamiden.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

Die Testung von Cotrimoxazol erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	S	R
Enterobacterales	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Stenotrophomonas maltophilia ¹⁾	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Enterococcus spp. ²⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Listeria monocytogenes	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l

Die für die Bewertungsstufen angegebenen Hemmkonzentrationen beziehen sich auf den Trimethoprim-Anteil in der Wirkstoffkombination, wobei auf Trimethoprim ein Teil und auf Sulfamethoxazol 19 Teile entfallen.

HE Hohe Tagesdosis erforderlich (siehe www.nak-deutschland.org)

- 1) Die Grenzwerte basieren auf der Verwendung einer hohen Tagesdosis von 2 x 240 mg Trimethoprim in Kombination mit 1,2 g Sulfamethoxazol.
- 2) Die Aktivität von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gegen Enterokokken ist unklar. Der Grenzwert basiert auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Cotrimoxazol in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Listeria monocytogenes</i> [°]
<i>Nocardia asteroides</i> [°]
<i>Staphylococcus aureus</i> (inkl. Methicillin-resistenter Stämme)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Brucella spp.</i> [°]
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i>)

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ehem. <i>carinii</i>) [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> [§]
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [∞]
<i>Shigella spp.</i> ⁺
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Treponema pallidum</i>

[°] Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

[∞] Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit $\geq 10\%$ angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Wirkstoffkombination wird nach oraler Gabe rasch und vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Plasma-Proteinbindung beträgt für Sulfamethoxazol ca. 65 % und für Trimethoprim 40 %. Bei oraler Applikation werden maximale Plasmaspiegel nach 2-4 h erreicht. Diese entsprechen nahezu den Serumspiegeln nach intravenöser und intramuskulärer Applikation.

Cotrim-ratiopharm[®] Ampullen SF 480 mg/5 ml

ratiopharm

Biotransformation

Die Metabolisierung beider Substanzen erfolgt in der Leber: Sulfamethoxazol wird hauptsächlich acetyliert und glukuronidiert, Trimethoprim wird durch oxidative Veränderungen metabolisiert (z. B. O-Demethylierungen, N-Oxidation und Hydroxylierungen). Der Metabolisierungsgrad beträgt für Sulfamethoxazol ca. 80 %. Nur 15-20 % des Sulfamethoxazols werden in unveränderter, aktiver Form ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit, nämlich das N4-Acetyl-Sulfamethoxazol, wird zu 61 % in Bezug auf das gesamte Sulfamethoxazol ausgeschieden, 15 % des Sulfamethoxazols wird durch N1-Glukuronidierung metabolisiert. Der Metabolisierungsgrad von Trimethoprim beträgt ca. 20 %. Sowohl der metabolisierte als auch der proteingebundene Anteil sind antibakteriell unwirksam.

Elimination

Die Ausscheidung beider Substanzen erfolgt hauptsächlich renal, in geringem Umfang auch hepatobiliär. Die Eliminationshalbwertszeit von Sulfamethoxazol beträgt 8-11 h. von Trimethoprim 6-17 h.

Eine Dosisanpassung von Cotrimoxazol bei Niereninsuffizienz ist zwar möglich, führt aber immer zu einer Anreicherung von aktivem Trimethoprim gegenüber aktivem Sulfamethoxazol, ohne jedoch dabei eine toxische Grenze zu erreichen. Dagegen reichern sich die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol (im Wesentlichen das N-Acetyl-Derivat) trotz Dosisanpassung aufgrund der langen Halbwertszeit relativ schnell an und führen zu unerwünscht hohen Konzentrationen an Gesamtsulfamethoxazol.

Die Acetylderivate von Sulfamethoxazol sind schlechter wasserlöslich als die nicht metabolisierte Substanz. Alkalisierung erhöht die Löslichkeit.

Bei terminaler Niereninsuffizienz werden die aktiven Wirkstoffe mit deutlich verlängerter Eliminationshalbwertszeit über extrarenale Mechanismen eliminiert. Die Metabolisierungsprodukte von Sulfamethoxazol werden jedoch weder renal noch extrarenal ausgeschieden.

Sulfamethoxazol ist gut dialysierbar (Hämo- und Peritonealdialyse), Trimethoprim ist mittels Hämodialyse gut dialysierbar, Peritonealdialyse ist wirkungslos.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik ist bei Kindern und Jugendlichen mit normaler Nierenfunktion für beide Komponenten von Cotrimoxazol, sowohl Trimethoprim als auch Sulfamethoxazol, altersabhängig. Die Elimination von Trimethoprim-Sulfamethoxazol ist bei Neugeborenen während der ersten beiden Lebensmonate vermindert, danach zeigen sowohl Trimethoprim als auch Sulfamethoxazol eine höhere Elimination mit einer höheren Gesamtclearance und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit. Die Unterschiede sind bei jungen Kleinkindern (> 1,7 Monate bis zu 24 Monate) am bedeutsamsten und verringern sich mit zunehmendem Alter im Vergleich zu jungen Kindern (1 Jahr bis zu 3,6 Jahre), Kindern (7,5 Jahre bis < 10 Jahre) und Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

(LD₅₀) bei der Maus:

- Trimethoprim	2.000 mg/kg (oral)
- Sulfamethoxazol	5.000 mg/kg (oral)
- Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1 : 5)	4.200 mg/kg (oral) 500 mg/kg (intravenös)

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Trimethoprim

Zur chronischen Toxizität wurden Studien an Ratten und Affen durchgeführt über 3 Monate mit bis zu 50fachen therapeutischen Dosierungen und über 1 Jahr mit Dosierungen, die das 12- bzw. 24fache der höchsten therapeutischen Dosis betragen. Es wurden keine signifikanten Trimethoprim-abhängigen toxischen Symptome beobachtet.

Der Hund reagierte hingegen empfindlicher. Nach oraler Gabe einer ca. 25fachen therapeutischen Dosis über 3 Monate traten ernsthafte toxische Erscheinungen auf wie Gewichtsverlust und anschließender Tod, Hemmung der Hämatopoese und (bei einem Hund) Leberzerfall.

Sulfamethoxazol

Ratten reagieren auf Mengen bis zu 600 mg/kg KG mit keinerlei präparatebedingten Veränderungen. An Affen erweist sich Sulfamethoxazol in der Dosis von 200 mg/kg KG (7fache Human-Tagesdosis) als sehr gut verträglich.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

In einem 90-Tage-Versuch bekamen junge Ratten 258 mg Sulfamethoxazol und 129 mg Trimethoprim/kg KG als Tagesdosis. Im Vergleich zu den Kontrolltieren verzögerte sich die Gewichtsentwicklung. Hämatologie und blutchemische Werte blieben unverändert. Histologisch fand sich eine verstärkte Mikrofollikelbildung in der Thyreoidea sowie eine Hypoplasie des hämatopoetischen Gewebes im Knochenmark. Die gewählte Dosis entspricht ca. dem 15fachen einer Tagesdosis von Trimethoprim/Sulfamethoxazol beim Menschen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Trimethoprim

Für Trimethoprim liegen in der Fachliteratur neben negativen Befunden auch Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. Trimethoprim ist grundsätzlich in die verdächtige Stoffklasse der Folsäureantagonisten einzuordnen; *In-vivo*-Untersuchungen zur Abklärung der Bedeutung der in hohen Konzentrationen *in vitro* beobachteten klastogenen Wirkung fehlen bisher.

Da keine Langzeitstudien am Tier vorliegen, müssen nicht abgeklärte Hinweise auf eine mutagene Wirkung auch als mögliche Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung angesehen werden.

Sulfamethoxazol

Zu Sulfamethoxazol wurden keine Untersuchungen auf ein mutagenes Potenzial durchgeführt.

Sulfamethoxazol erzeugt bei Ratten Schilddrüsenkarzinome. Dieses Ergebnis scheint speziesspezifisch zu sein und ist wahrscheinlich beim Menschen nicht von klinischer Bedeutung.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten sind in hohen Dosen (oberhalb von 180 mg/kg KG/Tag) Fehlbildungen und embryonale Effekte aufgetreten und es wurde eine Beeinträchtigung von Geburtsgewichten und Lebensfähigkeit der Nachkommen beobachtet. Bei weiblichen und männlichen Ratten sind keine Fertilitätsstörungen beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, Benzylalkohol, Natriumhydroxid, Propylenglykol, Natriumedetat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Mischung mit anderen Infusionslösungen:

Zur Herstellung einer Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 %, Glucose-Lösung 10 %, Ringerlösung eingesetzt werden.

Eine kombinierte Applikation mit anderen Arzneistoffen in einer Mischspritze/-infusion darf nicht erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Verdünnungen von *Cotrim-ratiopharm[®]* mit physiologischer Kochsalzlösung, Glucose-Lösung 5 % bzw. 10 % sowie Ringerlösung zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung sind bis zu 24 Stunden bei 25 °C physikalisch und chemisch stabil.

Aus mikrobiologischen Gründen sollen die gebrauchsfertigen Infusionslösungen sofort verwendet werden. Werden sie nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Infusionslösung und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Verbrauchers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu je 5 ml Infusionslösungskonzentrat

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Die Verdünnung hat dabei folgendermaßen zu erfolgen:

- 1 Ampulle (entsprechend 5 ml Konzentrat) auf 125 ml Infusionslösung
- 2 Ampullen (entsprechend 10 ml Konzentrat) auf 250 ml Infusionslösung
- 3 Ampullen (entsprechend 15 ml Konzentrat) auf 500 ml Infusionslösung

Nach Zugabe des Konzentrates zur Infusionslösung muss durch Schütteln bzw. Umschwenken für ein einwandfreies Vermischen gesorgt werden. Treten vor oder im Verlauf der Infusion Trübungen bzw. Auskristallisationen in der Lösung auf, so ist diese durch eine frisch zubereitete Lösung zu ersetzen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6688456.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig